

KLIININEN PNEUMOKOKKEMIAEPÄILY LAPSILLA – PNEUMONIAMUUTOSTEN YLEISYYS ENNEN JA JÄLKEEN PNEUMOKOKKIROKOTUSTEN

Neea Laaksonen
Syventävien opintojen kirjallinen työ
Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö
Marraskuu 2016

Tampereen yliopisto
Lääketieteen yksikkö

LAAKSONEN NEEA: KLIININEN PNEUMOKOKKEMIAEPÄILY LAPSILLA –
PNEUMONIAMUUTOSTEN YLEISYYS ENNEN JA JÄLKEEN PNEUMOKOKKIROKOTUSTEN

Kirjallinen työ, 20 s.
Ohjaaja: professori Matti Korppi

Marraskuu 2016

Avainsanat: pneumokokki, keuhkoinfiltraatio, ilmaantuvuus, pneumokokkikonjugaattirokote, leukosytoosi

Tutkimuksen tarkoituksena on arvioida pneumokokkikonjugaattirokotteen laaja-alaisen kansallisen käyttöönoton vaikutus veriviljelynegatiivisten pneumokokkemioiden, joissa on radiologisesti todettuja pneumoniamuutoksia, ilmaantuvuuteen lapsilla.

Kyseessä on retrospektiivinen tutkimus, jonka tiedot ovat peräisin potilaskertomuksista vuosilta 2008–2009 ennen rokottamista sekä 2012–2013 rokotteen käyttöönoton jälkeen. Kokonaisuudessaan aineisto koostuu 65:stä 1–36 kk ikäisestä lapsesta, joilla oli sairaalaan tulovaiheessa todettuna kuumetta sekä leukosytoosia ($>17,5 \times 10^9/l$).

Rokotteen käyttöönoton jälkeen vuotena 2013 tapausten ilmaantuvuus rokotteen saaneiden eli 1–36 kk ikäisten lasten keskuudessa oli 4,7/10 000 (95% CI 2,2–8,8). Ennen rokottamista, vuosina 2008–2009, sama luku oli 11,3/10 000 (95% CI 8,1–15,3). Merkitsevä ilmaantuvuuden vähenemä todettiin tutkittaessa erikseen 12–23 kk ikäisten lasten ikäryhmää, jossa ilmaantuvuus vuonna 2013 oli 3,3/10 000 (95% CI 0,6–10,8) kun taas vuosina 2008–2009 19,9/10 000 (95% CI 12,9–29,4).

Tutkimustulokset osoittavat pneumokokkikonjugaattirokotteen vähentävän veriviljelynegatiivisten pneumokokkemioiden, joissa on radiologisesti todettuja pneumoniamuutoksia, ilmaantuvuutta 1–36 kk ikäisillä lapsilla.

SISÄLLYSLUETTELO

1	JOHDANTO	4
2	AINEISTO JA MENETELMÄT	5
3	TULOKSET	6
4	POHDINTA	11
5	JOHTOPÄÄTÖKSET	12
6	VIITTEET	13
7	LIITETIEDOSTOT	
	Alkuperäisjulkaisu	15

1 JOHDANTO

Streptococcus pneumoniae aiheuttaa monenlaisia infektioita, vakavia invasiivisia niin kutsuttuja bakteereemisia tauteja kuin myös lievempiä non-bakteereemisia pintainfektioita. Yleisimpiä ovat otitiitit sekä sinuiitit. (1) Tästä huolimatta pneumoniamia voidaan pitää pneumokokkitaudeista maailmanlaajuisesti tärkeimpänä (2). Suomessa pneumokokki aiheuttaa tutkimusten mukaan 16–38 % aikaisemmin terveiden lasten kotisyntyisistä keuhkokuumeista. (3)

Kuten pneumokokkitaudit yleisesti, voidaan pneumoniatkin jakaa bakteereemiin eli invasiivisiin sekä non-bakteereemiin tapauksiin siitä riippuen, onko potilaalla keuhkojen kuvantamislöydösten lisäksi myös bakteeria veressä. Vaikka invasiivisia tauteja luonnehditaan yleisesti vakaviksi, ei lasten pneumokokkitautien osalta asia ole niin yksiselitteinen. (1) Esimerkkinä tästä voidaan pitää pneumokokin aiheuttamaa piilobakteremiaa (pneumokokkemias), jossa äkillisesti sairastunut, korkeakuumeinen pikkulapsi on positiivisesta veriviljelystä huolimatta tyypillisesti kliinisesti varsin hyväkuntoinen. (2) Kliinisen kokemuksen perusteella vaikuttaisi olevan vahvaa näyttöä, että kyseisiä infektiofokuksettomia pneumokokkemiapotilaita olisi huomattava määrä myös veriviljelynegatiivisten lasten keskuudessa. (4) Vaikka pneumokokkemian taudinkuva itsessään ei ole kovin raju, on sillä hoitamattomana kuitenkin riski kehittyä vakavaksi invasiiviseksi taudiksi. (5)

Vaikka *S. pneumoniae* on yleisin bakteerikeuhkokuumeen aiheuttaja alle kouluikäisillä lapsilla, oli ennen vuotta 2010 tapauksista veriviljelypositiivisia vain 0–2 %. (6, 7) Vaikka spesifisin löydös pneumokokille on veriviljelypositiivisuus, edustaa se vain pientä osaa taudeista. (2) Kuumeisen lapsipotilaan seerumin korkea CRP-pitoisuus (>80 mg/l) sekä leukosytoosi ($>15 \times 10^9/l$) puhuvat keuhkokuumeen bakteerietiologian puolesta, vaikka sille ei veriviljelyssä saataisikaan vahvistusta (8). Leukosyyteistä erityisesti neutrofiililukemien on raportoitu nousevan useimmissa veriviljelypositiivisissa pneumokokkitaudeissa (9). Myös β -laktaamilääkityksen (amoksisilliini p.o. tai G-penisilliini i.v.) nopea hoitovaste antaa viitteitä siitä, että taudinaiheuttaja on *S. pneumoniae*. (2)

Pneumokokkikeuhkokuumeeseen kuolee vuosittain 741 000 alle 5-vuotiaasta lasta. (10) Maailmanlaajuisesti sen merkitys kuolleisuuteen on huomattavasti korkeampi kuin mitä Suomen tilastoista voisi olettaa. Suomessa harvoja poikkeuksia lukuun ottamatta vain meningiitti on

pneumokokkitaudeista tappava ja vammauttava (11). Keuhkokuume aiheuttaa kehittyneissä maissa vain harvoin lapsikuolemia, mutta sen sairastettavuus on kuitenkin huomattavaa (12).

10-valenttinen pneumokokkikonjugaattirokote (PCV10) on liitetty Suomen kansalliseen rokotusohjelmaan syyskuussa 2010. Rokotetta annetaan ohjelman mukaan kaksi perusannosta 3:n ja 5 kuukauden iässä sekä tehoste 12 kuukauden iässä. Terveiden ja hyvinvoinnin laitoksen infektiorekisterin mukaan PCV10-kattavuus on siitä lähtien ollut kaikissa näissä ikäryhmissä noin 95 %. (13)

Ennen konjugaattirokotteen liittämistä kansalliseen rokotusohjelmaan, pneumokokin arvioitiin aiheuttavan Suomessa vuosittain noin 100 veri- tai likvoriviljelyllä todettua invasiivista infektioautia, noin 2 500 pneumoniaa sekä noin 30 000 otiittia alle 5-vuotiailla lapsilla. (14) Rokotteen käyttöönoton jälkeen on ensimmäisten tutkimustulosten perusteella todettu rokotteen vähentäneen vakavia invasiivisia pneumokokkitauteja 80 %. Samojen alustavien tietojen mukaan rokotusten aloittaminen on vähentänyt vakavia pneumokokkitauteja epäsuorasti 50 % myös rokottamattomilla 2–5-vuotiailla lapsilla. (13) Kun alle 36 kuukauden ikäisten korkeakuumeisten lasten veriviljelyitä tutkittiin, S. penumoniaen todettiin kasvavan 1,0–2,5 %:ssa näytteistä rokotetta edeltävänä aikakautena ja 0–0,9 %:ssa rokottamisen aloittamisen jälkeen. (15) Tampereen yliopistollisessa sairaalassa hoidettiin rokottamisen aloittamisen jälkeen vuonna 2012 vain yhtä alle 5-vuotiaasta lasta veriviljelypositiivisen pneumokokkemian taudinkuvan vuoksi. (16)

Tutkimuksemme tarkoituksena on selvittää retrospektiivisesti PCV10-rokotteen kansallisen rokotusohjelmaan liittämisen vaikutuksia kliinisesti todettujen, veriviljelynegatiivisten pneumokokkipneumoniatapausten ilmaantuvuuteen alle 3-vuotiailla lapsipotilailla.

2 AINEISTO JA MENETELMÄT

Tutkimuksemme aineisto on kerätty aikakaudelta ennen pneumokokkrokotteiden liittämistä kansalliseen rokotusohjelmaan (vuodet 2008 ja 2009) sekä sen jälkeiseltä ajalta (vuodet 2012 sekä 2013). Aineiston potilasmateriaali koostuu 1–36 kk ikäisistä lapsista, joita on hoidettu Tampereen yliopistollisen sairaalan lasteninfektio-osastolla sekä lasten kotisairaalassa ja joiden kliininen taudinkuva on vastannut pneumokokkemiainfektiota, veriviljelyvastaus on ollut negatiivinen ja

thorax-röntgenkuvissa on ollut radiologin varmistamia pneumoniamuutoksia. Potilasaineisto suodatettiin ensitöiksi elektronisesta potilastietokannasta iän sekä kohonneiden veren leukosyyttiarvojen perusteella (leukosyytit $>17,5 \times 10^9/L$), jonka jälkeen potilaskertomuksia käytiin tapauskohtaisesti läpi. Vastasyntyneet sekä teho-osastolla hoidetut potilaat jätettiin aineiston ulkopuolelle. Muina poissulkukriteereinä käytettiin maligneja sairauksia sekä käynnissä olevia immunosuppressiivisia hoitoja. Lapsilla ei hoitohetkellä saanut olla pneumoniamuutosten lisäksi välikorvantulehdusta lukuun ottamatta muita taudinkuvaa selittäviä infektiotokoksia. Näillä kriteereillä tutkimuksen potilasaineisto rajautui 65 lapseen (18 tapausta vuonna 2008, 20 vuonna 2009, 19 vuonna 2012, 8 vuonna 2013), joita tutkittiin erikseen vielä seuraavissa ikäryhmissä: 1–11 kk, 12–23 kk sekä 23–36 kk ikäiset lapset.

Potilaskertomuksista kirjattiin ylös potilaiden ikä, sukupuoli, yleistila, välikorvien status, hoidossa käytetyt antibiootit (suonensisäinen sekä oraalinen) ja näiden kestot, sairaalahoidoaika, radiologin lausunto keuhkokuvasta sekä loppulausunnon diagnoosi. Lisäksi vertailtiin tulovaiheen sekä seuraavan 72 h:n aikana mitattua kuumetta, CRP:tä sekä leukosyytti-arvoja.

Tampereen yliopistollinen sairaala (TAYS) on Pirkanmaan ainoa lasten osastohoidon mahdollistava sairaala. Tämän vuoksi ilmaantuvuuksien laskemiseksi käytettiin lähdeväestönä Pirkanmaalla asuvia alle 3-vuotiaita lapsia. Lasten lukumäärä kunakin vuonna selvitettiin tilastokeskuksen PX-Web-tietokantaa hyväksi käyttäen.

Valmiiksi kerättyä aineistoa analysoitiin IBM SPSS Statistics for Windows (Version 21.0, Armonk, New York, USA) -ohjelman avulla. Tilastollisen merkitsevyyden selvittämiseksi käytettiin aineiston vinosti jakautuneiden muuttujien osalta Mann-Whitney-U -testiä ja vastaavasti T-testiä muuttujien ollessa normaalijakautuneita. Kun verrattiin kahta kategorista muuttujaa keskenään, käytettiin Khiin neliö- sekä Fisherin tarkkaa testiä. Ilmaantuvuuksien 95% luottamusvälit (95% CI) selvitettiin Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health -internetsivuston avulla.

3 TULOKSET

Kuten Taulukosta 1 on nähtävissä, on pneumokokkipneumonioiden ilmaantuvuudessa havaittavissa laskusuuntaisuutta pneumokokkitauteja ehkäisevän konjugaattirokotteen käyttöönoton jälkeen.

Vuotena 2013 rokotteen saaneiden, eli 1–36 kk ikäisten lasten keskuudessa ilmaantuvuus oli 4,7/10 000 (95% CI 2,2–8,8), kun ennen rokottamista sama luku oli vielä 11,3/10 000 (95% CI 8,1–15,3). Eroavaisuus ei aivan saavuta tilastollista merkitsevyyttä, sillä 95% luottamusvälit risteävät marginaalisesti. Kun ilmaantuvuuksia analysoitiin eri ikäryhmissä (1–11 kk, 12–23 kk sekä 24–35 kk) saatiin kuitenkin tilastollisesti merkitsevä tulos 12–23 kk ikäisten lasten pneumokokkipneumonioiden ilmaantuvuuksien välille. Vuonna 2013 ilmaantuvuus oli 3,3/10 000 (95% CI 0,6–10,8) kun taas vuosina 2008–2009 19,9/10 000 (95% CI 12,9–29,4). Muissa ikäryhmissä ei tilastollisesti merkitseviä tuloksia ilmene. (Taulukko 1) Taulukossa 2 on eritelty vielä kaikkien vuosien ilmaantuvuudet erikseen. Tässä saadaan jälleen tilastollisesti merkitsevä tulos 12–23 kk ikäisten lasten ryhmässä, kun verrataan vuosien 2008 ja 2013 ilmaantuvuuksia keskenään, muissa ryhmittelyissä ei tilastollista merkitsevyyttä saavuteta. (Taulukko 2)

Taulukko 1. Pneumokokkipneumonioiden ilmaantuvuus eri ikäluokissa ennen ja jälkeen pneumokokkirokotteiden liittämistä kansalliseen rokotushjelmaan. Vuodet 2008 sekä 2009 edustavat aikaa ennen rokottamista ja 2013 tämän jälkeistä aikaa.

Pneumokokkipneumonioiden	Vuodet 2008-2009	Vuosi 2013
Ikä 1–35 kk Ilmaantuvuus / 10 000 [N] (95% CI)	11.3 [38] (8.1–15.3)	4.7 [8] (2.2–8.8)
Ikä 1–11 kk Ilmaantuvuus / 10 000 [N] (95% CI)	3.7 [4] (1.2–9.0)	3.8 [2] (0.6–12.7)
Ikä 12–23 kk Ilmaantuvuus / 10 000 [N] (95% CI)	19.9 [23] (12.9–29.4)	3.3 [2] (0.6–10.8)
Ikä 24–35 kk Ilmaantuvuus / 10 000 [N] (95% CI)	9.7 [11] (5.1–16.8)	6.8 [4] (2.2–16.5)

Taulukko 2. Pneumokokkipneumonioiden ilmaantuvuus eri ikluokissa ennen ja jälkeen pneumokokkirokotteen liittämistä kansalliseen rokotusohjelmaan.

Pneumokokki-pneumoniati	2008	2009	2012	2013
Ikä 1–35 kk Ilmaantuvuus / 10 000 [N] (95% CI)	10.8 [18] (6.6–16.7)	11.8 [20] (7.4–17.8)	11.0 [19] (6.8–16.8)	4.7 [8] (2.2–8.8)
Ikä 1–11 kk Ilmaantuvuus/ 10 000 [N] (95% CI)	1.9 [1] (0.1–9.2)	5.5 [3] (1.4–15.0)	7.2 [4] (2.3–17.4)	3.8 [2] (0.6–12.7)
Ikä 12–23 kk Ilmaantuvuus / 10 000 [N] (95% CI)	21.1 [12] (11.4–35.8)	18.8 [11] (9.9–32.6)	10.3 [6] (4.2–21.4)	3.3 [2] (0.6–10.8)
Ikä 24–35 kk Ilmaantuvuus / 10 000 [N] (95% CI)	8.8 [5] (3.2–19.5)	10.5 [6] (4.3–21.8)	15.3 [9] (7.4–28.0)	6.8 [4] (2.2–16.5)
Pirkanmaan lapsiväestö ikäryhmittäin	2008	2009	2012	2013
1–35 kk	16 715	17 008	17 293	17 182
1–11 kk	5 345	5 433	5 560	5 224
12–23 kk	5 698	5 858	5 831	6 103
24–35 kk	5 672	5 717	5 902	5 855

Kun tutkimuksen aineisto jaettiin pneumokokkitauteja ehkäisevän konjugaattirokotteen käyttöönoton suhteen kahteen eri ryhmään (ennen ja jälkeen), ei potilasryhmien ja hoitokäytäntöjen välillä ollut suurilta osin todettavissa merkitseviä eroavaisuuksia (Taulukko 3). Tutkimuksen aineiston lapsien mediaani-ikä oli 21 kk, heistä 55,4% oli poikia. Kuumetta lapsilla oli tulovaiheessa mitattuna 38,6 °C, leukosyyttiarvojen mediaani oli puolestaan 24,3 x 10E9/l. Yleistilaltaan hyvävointisiksi vastaanottava lääkäri oli kirjannut potilaista 60 %, lopuilla yleistila oli tekstien mukaan kohtalainen. Yhden tai molempien korvien otiitti todettiin 21,5 %:lla. Osastohoitoon tulleista lapsista 87,7 %:lle aloitettiin i.v. antibioottihoitona G-penisilliini, jota jatkettiin keskimäärin 42 tuntia (Taulukko 5). 90,2 %:lla lapsista kuume laski tuona aikana alle 37,5°C asteen. Valtaosalla lapsista (84,6%) jatkettiin lääkehoitoa kotiutuksen jälkeen amoksisilliinilla 7 vrk. (Taulukko 3, Taulukko 4) Eroavaisuuksia ryhmien kesken oli todettavissa muun muassa tulovaiheen tulehdusarvoissa. Rokotteen käyttöönoton jälkeen osastolle otetuilla

lapsilla tulovaiheen CRP oli korkeampi kuin aikaisemmin (126,1 (16,9–466,6) vs. 80,4 (1,8–326,6), $p=0,007$). (Taulukko 3)

Taulukko 3. Potilasaineiston sekä hoitokäytäntöjen kuvailu. Eroteltu ajanjaksot ennen (2008, 2009) ja jälkeen (2012, 2013) rokotteen liittämisen kansalliseen rokoteohjelmaan toisistaan.

Löydökset	Ennen, N=38, mediaani (vaihteluväli, %)	Jälkeen, N=27 Mediaani (vaihteluväli, %)	p-arvo	testi
ikä (kk)	1.75 (0.42–3.0)	1.83 (0.17–3.0)	0.428	Mann-Whitney-U
sukupuoli (poika/tyttö)	20/18 (52.6)	16/11 (59.3)	0.596	Khiin neliö
Yleistila, tulovaihe			0.051	Khiin neliö
Hyvä	19 (50)	20 (74.1)		
Kohtalainen	19 (50)	7 (25.9)		
Lämpö, tulovaihe (°C)	38.65 (35.8–40.6)	38.5 (36.9–40.3)	0.922	Mann-Whitney-U
CRP, tulovaihe (mg/l)	80.40 (1.8–326.6)	126.1 (16.9–466.6)	0.007	Mann-Whitney-U
Leuk, tulovaihe (10E9/l)	24.05 (18.3–42.3)	26.7 (19.1–38.6)	0.344	Mann-Whitney-U
Lämpö < 37.5 °C 24–48h	34 (89.5)	21 (77.8)	0.816	Khiin neliö
CRP, 24–72h (mg/l)	101.95 (4.3–331.4)	110.5 (12.4–331.9)	0.275	Mann-Whitney-U
Leuk, 24–72h (10E9/l)	17.2 (3.7–34.3)	16.3 (5.8–38.9)	0.407	Mann-Whitney-U
Ab i.v. kesto (h)	48 (9–117)	39 (12–81)	0.062	Mann-Whitney-U
Ab p.o. kesto (vrk)	7 (5–10)	7.5 (5–10)	0.366	Mann-Whitney-U
Sairaalahoitoaika (vrk)	2 (1–5)	2 (1–4)	0.223	Mann-Whitney-U
Otiitti	6 (15.8)	8 (29.6)	0.181	Khiin neliö

Taulukko 4. Potilasaineiston sekä hoitokäytäntöjen kuvailu.

Löydökset	Pneumokokkipneumonia N = 65, mediaani [IQ = 25–75%] (Vaihteluväli, %)
Ikä (kk)	21 [13.0–27.5] (2.0–36.0)
Sukupuoli (poika / tyttö)	36/29 (55.4 %)
Lämpö, tulovaihe (°C)	38.6 [37.8–39.4] (35.8–40.6)
CRP, tulovaihe (mg/l)	109.8 [50.2–162.0] (1.8–466.6)
Leuk, tulovaihe (10E9/l)	24.3 [20.9–30.6] (18.3–42.3)
Lämpö < 37.5 °C, 24–48 h	55 (90.2%)
CRP, 24–72 h (mg/l)	103.8 [66.6–161.8] (4.3–331.9)
Leuk, 24–72 h (10E9/l)	16.6* [12.0–21.5] (3.7–38.9)
Ab i.v. kesto (h)	42.0 [33.0–63.0] (9.0–117.0)
Ab p.o. kesto (vrk)	7.0 [7.0–8.0] (5.0–10.0)
Sairaalahoitoaika (vrk)	2 [2–3] (1–5)

* Yhdeltä aineiston potilaista puuttui kyseinen tieto

Taulukko 5. Pneumokokkipneumoniaan aloitetut suonensisäiset sekä oraaliset antibiootit.

Antibiootti	Pneumokokkipneumonia (N=65)
Suonensisäiset antibiootit	
G-penisilliini	57 (87.7 %)
Kefuroksiimi	6 (9.1 %)
G-penisilliini + Keftriakson	2 (3.0 %)
Oraaliset antibiootit	
Amoksisilliini	55 (84.6 %)
Penisilliini	1 (1.5 %)
Amoksisilliini + klavulaanihappo	3 (4.5 %)
Amoksisilliini + makrolidi	2 (3.0 %)
Kefalosporiini	2 (3.0 %)
Puuttuva tieto	2 (3.0 %)

4 POHDINTA

Tutkimuksemme päätuloksena todetaan, että sairaalahoitoa vaativien pneumokokkipneumonioiden ilmaantuvuus alle 36 kuukauden ikäisillä lapsilla oli pienempi vuonna 2013, jolloin PCV-10 rokote oli jo liitettyä kansalliseen rokotusohjelmaan kuin vuosina 2008–2009 ennen rokottamista. Ilmaantuvuus laski kyseisessä ikäluokassa 40 %. Tarkasteltaessa erikseen 12–23 kk ikäisiä lapsia laski ilmaantuvuus jopa yhteen viidesosaan alkuperäisestä, tämä on tilastollisesti merkitsevää. Aiemmin Tampereen yliopistollisessa sairaalassa tehdyssä tutkimuksessa huomattiin veriviljelypositiivisten pneumokokkemioiden kadonneen kokonaan alle 5-vuotiaiden lasten keskuudesta kaksi vuotta rokotteen käyttöönoton jälkeen (16). Tutkimuksessamme pneumokokkrokotteen vaikutuksen veriviljelynegatiivisiin tapauksiin ei todeta olevan yhtä suuri, mutta kuitenkin huomattava.

Koska käsitelimme tutkimuksessamme veriviljelynegatiivisia pneumokokki-pneumonioita, ei taudinaiheuttajan varmistaminen juuri *S. pneumoniae* ole aukotonta. Neutrofiliarvot kohoavat tyypillisesti veriviljelypositiivisissa pneumokokkemioissa (9), prokalsitoniniin on puolestaan todettu olevan muita verikokeita tarkempi ennustamaan vakavia bakteeri-infektioita (17). Näitä laboratoriokokeita emme retrospektiivisessä tutkimuksessamme voineet kuitenkaan hyödyntää, sillä niitä ei oltu systemaattisesti kaikilta potilailta tutkittu. Sen sijaan tarkastelimme aktiivisesti potilaistemme CRP- sekä leukosyyttiarvojen kehitystä. Myös eräät virusinfektiot, kuten esimerkiksi adenoviruksen aiheuttamat taudit, voivat nostaa lapsen CRP- ja leukosyyttiarvoja (18). Virusinfektioiden taudinkulku poikkeaa kuitenkin tyypillisesti bakteerien aiheuttamasta taudinkuluista: sekä kuume että muut oireet kehittyvät hitaammin viruksen ollessa patogeeninä (19). Virusetiologiaa vastaan puhuu myös se, miten nopeasti tutkimuksemme potilaat hyötyivät penisilliinihoidosta. 90,2 % potilaista oli 24–72 tunnin kohdalla hoidon aloituksesta kuumeettomia ja potilaiden leukosyyttien mediaaniarvo oli laskenut arvoon $16,6 \times 10^9/l$ lähtötilanteesta $24,3 \times 10^9/l$. CRP-arvojen laskussa ei ollut todettavissa yhtä suurta muutosta 24–72 tunnin kohdalla, mutta CRP tiedettävästi reagoi hitaammin. Vastaavanlainen erinomainen vaste penisilliinillä on myös veriviljelypositiivisiin pneumokokkitauteihin (4). Laajakirjoisten antibioottihoitojen aloittaminen onkin tarpeetonta, mikäli taudinaiheuttajana todennäköisesti on *S. pneumoniae* (19).

Tutkimuksessamme emme hyväksyneet potilaita aineistoon, joilla oli pneumoniamuutosten lisäksi välikorvantulehdusta lukuun ottamatta muita taudinkuvaa selittäviä infektiotokuksia.

Välikorvantulehdusta pidimme poikkeuksena, sillä emme ajatelleet sen dominoivan pneumoniatapitilaan taudinkuvaa eikä laboratorioarvoja. Korkeita leukosyytti-arvoja tavataan harvemmin pintainfektioissa kuten otiiteissa (19). Kuitenkin tuoreen tutkimuksen mukaan 106 lapsella, joilla todettiin bakteeriviljelyssä pneumokokin aiheuttama välikorvantulehdus 69 %:lla oli leukosyytti-arvot yli $15 \times 10^9/l$ sekä 93 %:lla CRP yli 50 mg/l. (20) Aineistomme potilaista 21,5 %:lla diagnosoitiin välikorvantulehdus. Heille ei tehty bakteeriviljelyä etiologian selvittämiseksi, emmekä näin ollen pysty todentamaan kuinka suuri mahdollinen merkitys diagnoosilla on ollut lasten taudinkuvaan. Otiitteja diagnosoitiin vuosina 2012–2013 muutama enemmän kuin vuosina 2008–2009, mutta tilastollista merkitsevyyttä ilmaantuvuuksissa ei todettu.

Vaikka tutkimuksemme kattaa laajan seuranta-ajan yhteensä neljältä vuodelta on kyseessä kuitenkin retrospektiivinen tutkimus, jonka tuloksia tulee tarkastella harkiten. Väestöön pohjautuvia ilmaantuvuuksia saatoimme luotettavasti selvittää, koska Tampereen yliopistollinen sairaala on Pirkanmaan ainoa lasten osastohoitoa mahdollistava sairaala. Tutkimuksemme potilaista valtaosalta (98,5 %) oli otettu sairaalaan tulovaiheessa veriviljely, tämä lukema tuntuu huomattavan suurelta päätösten perustuessa kuitenkin kliinisiin arvioihin. Kansainväliset tutkimustulokset osoittavat, että pneumokokki-konjugaattirokotteen myötä vakavat invasiiviset pneumokokkitaudit ovat vähentyneet merkittävässä määrin. Tämän hetkinen kasvava konsensus onkin, ettei 6–36 kk ikäisiltä kuumeilevilta, mutta kuitenkin kliinisesti hyvinvoivilta lapsilta, jotka ovat saaneet HiB- sekä pneumokokkirokotteen, tarvitse rutiininomaisesti ottaa veriviljelyitä eikä aloittaa antibioottihoitoa. (5)

5 JOHTOPÄÄTÖKSET

Tutkimuksemme osoittaa pneumokokkirokotteen vähentävän sairaalahoitoa vaativien veriviljelynegatiivisten pneumokokkipneumonioiden ilmaantuvuutta. Toisaalta tulokset osoittavat kuitenkin myös sen, ettei kyseinen taudinkuva ole vuoden 2010 jälkeen kadonnut lasten keskuudesta. Rokotteesta huolimatta meillä tulee jatkossakin olemaan pneumokokki-pneumoniaan sopien oireilevia lapsipotilaita, jotka tarvitsevat tarkkaa kliinistä tutkimista sekä harkinnan mukaan laboratoriokokeita, radiologista kuvantamista sekä asianmukaista antibioottihoitoa vakavan invasiivisen taudin preventioksi. Hoitolinjauksien tulisi perustua ajankohtaisiin tutkimustuloksiin sekä nykypäivän todelliseen riskiin sairastua vakavaan invasiiviseen pneumokokkitautiin.

6 VIITTEET

1. Peltola H. Infektiotaudit. Kirjassa: Rajantie J, Mertsola J, Heikinheimo M, toim. Lastentaudit. Hämeenlinna: Oy Duodecim 2010, s. 173–275.
2. Peltola H. Invasiiviset pneumokokkitaudit. Kirjassa: Ruuskanen O, Peltola H, Vesikari T, toim. Lasten infektiosairaudet. Jyväskylä: Tampereen yliopiston rokotetutkimuskeskus 2008, s. 107–15.
3. Korppi M, Leinonen M, Ruuskanen O. Pneumococcal serology in children's respiratory infections. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2008;27:167–75.
4. Karppa H, Vuento R, Toropainen M, Kaijalainen T, Siira L, Korppi M. Pneumococemia in children - a retrospective study before universal pneumococcal vaccinations. *Acta Paediatr* 2013;102:514-9.
5. Joffe MD, Alpern ER. Occult pneumococcal bacteremia: a review. *Pediatr Emerg Care* 2010;26:448-54.
6. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:986-91.
7. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalised children. *Pediatr Infect Dis J* 2000;19:293-8.
8. Peltola V, Mertsola J, Ruuskanen O. Comparison of total white blood cell count and serum c-reactive protein levels in confirmed bacterial and viral infections. *J Pediatr*. 2006;149:721–4.
9. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004;158:671-5.
10. O'Brien KL, Wolfson LJ, Watt JP ym. Burden of disease caused by *Streptococcus pneumoniae* in children younger than 5 years : global estimates. *Lancet. Elsevier Ltd*; 2009;374(9693):893–902.
11. Koskikallio E, Salo E, Kaijalainen T ym. Lasten vakavat pneumokokki-infektiot - kuinka "vakavia"? *Suom Lääkäril*. 2004;59:1893–8.
12. Lahti E, Mertsola J, Ruuskanen O. Lasten keuhkokuume. *Suom Lääkäril*. 2005;60:279–83.
13. Jokinen J, Rinta-Kokko H, Siira L ym. Impact of Ten-Valent Pneumococcal Conjugate Vaccination on Invasive Pneumococcal Disease in Finnish Children – A Population-Based Study. *PLoS One*. 2015;10(3):e0120290.

14. Nuorti P, Korppi M. Lasten pneumokokkirokotukset – menestystarina alkanut myös Suomessa. *Duodecim* 2013;129:2209–10.
15. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr* 2012;101:271-7.
16. Korppi M, Karppa H, Vuento R. Universal pneumococcal vaccination of <2-year-olds decreased pneumococcal bacteremia and antibiotic resistance in <5-year-olds. *Acta Paediatr* 2013;102:e239-40.
17. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, Singal B, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med* 2014;21:171-9.
18. Tabain I, Ljubin-Sternak S, Cepin-Bogović J, Markovinović L, Knezović I, Mlinarić-Galinović G. Adenovirus respiratory infections in hospitalised children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31:680-4.
19. Laaksonen N, Rintamäki L, Korppi M. Pneumococcal vaccinations effectively prevent blood culture-negative infections that resemble occult pneumococcal bacteraemia or bacteraemic pneumococcal pneumonia at 1-36 months of age. *Acta Paediatr* 2016;105:1487-1492.
20. Ovnat Tamir S, Roth Y, Goldfarb A, Grotto I, Marom T. Severity of pneumococcal versus non-pneumococcal acute otitis media in children. *Clin Otolaryngol* 2015;40:370-7.

REGULAR ARTICLE

Pneumococcal vaccinations effectively prevent blood culture-negative infections that resemble occult pneumococcal bacteraemia or bacteraemic pneumococcal pneumonia at one to 36 months of age

Neea Laaksonen*, Lilja Rintamäki*, Matti Korppi (matti.korppi@uta.fi)

Centre for Child Health Research, Tampere University and University Hospital, Tampere, Finland

Keywords

Incidence, Leucocytes, Nonfocal infection, Pneumococcal vaccination, Pneumonic infiltration, Toddler

Correspondence

Matti Korppi, Centre for Child Health Research, 33014 Tampere University, Finland.
Tel: +358-50-3186316 |
Fax: +358-3-2254109 |
Email: matti.korppi@uta.fi

Received

30 May 2016; revised 19 July 2016;
accepted 5 September 2016.

DOI:10.1111/apa.13580

*Equal contribution as the first author.

ABSTRACT

Aim: The occurrence of blood culture-positive pneumococcal bacteraemia and bacteraemic pneumonia decreased after large-scale pneumococcal vaccinations were introduced. The aim of this study was to evaluate the effect of pneumococcal vaccinations on hospitalisations due to blood culture-negative infections with fever and leucocytosis, without any other focus than pneumonic infiltration.

Material: This was a retrospective hospital chart review covering the prevaccination era of 2008–2009 and postvaccination era of 2012–2013. The number of study subjects with fever and blood leucocytosis of $>17.5 \times 10^9/L$ at one to 36 months of age was 202.

Results: The incidence of hospitalisation for infections associated with fever and leucocytosis, when pneumonic infiltration was present on the chest radiograph, was 4.7/10 000/year, with a 95% confidence interval (95% CI) of 2.2–8.8 in children under 36 months in 2012–2013. When pneumonic infiltration was not present, the respective incidence was 14.6/10 000/year (95% CI: 9.6–21.1). The figure from the 2008–2009 prevaccination era was 11.3 (95% CI: 8.1–15.3) when pneumonic infiltration was present and 24.0/10 000/year (95% CI: 19.2–29.7) when pneumonic infiltration was absent.

Conclusion: This study provides evidence of the effectiveness of pneumococcal vaccinations in preventing blood culture-negative infections that resembled occult pneumococcal bacteraemia (pneumococcaemia) or bacteraemic pneumococcal pneumonia at one to 36 months of age.

Streptococcus pneumoniae (*S. pneumoniae*) was the most common cause of blood culture-positive bacteraemia in preschool-aged children before the introduction of pneumococcal vaccinations (1), and even after the introduction of the pneumococcal 10-valent and 13-valent vaccines, it remained the most common cause of bacteraemia among children aged three to 60 months (2). In addition to severe bloodstream and invasive focal infections, *S. pneumoniae* causes occult bacteraemic infections (pneumococcaemias) in children who appear to be well (1). Pneumococcal bacteraemia carries an inherent risk of progressing to septic or invasive focal infections (1).

Although *S. pneumoniae* is the most common bacterial cause of pneumonia in children before school age, only 0%–2% of pneumonia cases were blood culture-positive, even in the prevaccination era (3,4). On the other hand, an infiltration was present on chest radiograph in 5.3%–26% of hospitalised children of less than five years old who had fever of more than 39°C but no respiratory symptoms or signs (5,6). Radiological findings are often negative in the early stages of pneumonia (7) and, in addition, there is a substantial intra-observer and interobserver variation in interpretation of chest radiographs obtained from infants

and toddlers, even among trained radiologists (7,8). Thus, the border between pneumococcaemia and bacteraemic pneumonia is sliding.

When blood cultures were studied in children aged <36 months with high fever, *S. pneumoniae* grew in 1.0%–2.5% before large-scale pneumococcal vaccinations and in 0%–0.9% after they were introduced (9). Blood leucocytes,

Key notes

- This study examined the previously unknown influence of pneumococcal vaccinations on blood culture-negative infections in 202 children aged one to 36 months presenting with elevated leucocytes.
- Hospitalisations for infections with fever and leucocytosis fell from 11.3 to 4.7/10 000/year in the pre- and postvaccination eras when pneumonic infiltration was present and from 24.0 to 14.6/10 000/year when it was not present.
- Pneumococcal vaccinations seemed to prevent blood culture-negative infections that resembled pneumococcaemia.

especially neutrophils, have been reported to be elevated in most blood culture-positive cases (10–12).

In our previous retrospective population-based study covering the years 2001–2010, all children hospitalised for blood culture-positive pneumococcaemia were less than six years old (13). The mean blood leucocyte count was $26.6 \times 10^9/L$ (SD 8.3). The highest age-specific incidence of pneumococcaemia was 5.3/10 000 at 13–24 months of age (13). Universal pneumococcal vaccinations of Finnish infants were started with 10-valent vaccine in 2010. In 2012, only one child younger than five years old was treated due to blood culture-positive pneumococcal infection in our hospital (14).

We retrospectively evaluated children who were hospitalised at <36 months of age for fever and high leucocytes without any other infection focus than pneumonia in the eras before (2008–2009) and after (2012–2013) universal pneumococcal vaccinations. Clinical experience suggests that a substantial percentage of such patients respond rapidly to intravenous G-penicillin and these are probably pneumococcal infections, even though the blood culture remains negative. We did not include blood culture-positive cases. Our aim was to study whether there were differences in the incidence of hospitalisations for infections with fever and leucocytosis, but without a focus – other than pneumonic infiltration – in children aged less than 36 months before and after universal pneumococcal vaccinations.

MATERIAL AND METHODS

The design of the study was a retrospective review of the hospital records of patients who were hospitalised for fever and high leucocytes at less than 36 months of age in 2008, 2009, 2012 and 2013 at the Tampere University Hospital, Tampere, Finland. Vaccinations started in September 2010 using a 10-valent pneumococcal vaccine. Therefore, the years 2008 and 2009 represented the era before universal pneumococcal vaccinations and the years 2012 and 2013 represented the era after. As the patients were not contacted, the study was carried out with the permission of the Head Doctor of the University Hospital.

First, all children aged less than 36 months who were treated on the paediatric infection ward and who presented with fever and blood leucocytes of $>17.5 \times 10^9/L$ on admission were identified from the electronic files of the hospital. The paediatric infection ward is responsible for treating all children without any severe underlying illness who require hospital care for different infections. The children treated in the intensive care unit, or on the neonatology, haemato-oncology or child surgery wards, were not included.

Thereafter, two authors (NL, LR) charted the patient records, consulting the third author (MK) if needed, and excluded the cases with an infection focus – except pneumonia and otitis media – or if blood, throat or urine cultures were positive for any bacteria. For example, pyelonephritis, tonsillitis, pharyngitis and lymphadenitis

cases were not included. Both of the two authors (NL, LR) reviewed the cases treated in 2009, and if needed, all three authors checked the case together. The number of patients was 202: 56 in 2008, 63 in 2009, 50 in 2012 and 33 in 2013.

The data collected from the electronic files included the age and sex of the patients, admission and discharge dates, and blood leucocyte counts and serum C-reactive protein (CRP) concentrations on admission and during the following days on the ward. In addition, the use and duration in hours of intravenous and oral antibiotics, presence and degree of fever on admission and during the following days in hospital and the length of hospital stay in days were registered.

The three authors read the radiological reports together and classified the patients into two groups: pneumonic infiltration present and pneumonic infiltration absent. All cases with infiltrations that were interpreted by the radiologist as pneumonic were included in the pneumonic infiltration group. The radiographs were not re-evaluated. If the chest radiograph was recorded as normal, if there were only hilar densities or perihilar infiltrations or if the chest radiograph was not obtained, the case was included in the no pneumonic infiltration group. Chest radiographs had been obtained from 191 (94.6%) of the 202 study children: by definition from all 65 patients in the pneumonic infiltration group and in 126 (92.0%) of those 137 without pneumonic infiltration. The numbers of patients with pneumonic infiltration were 18 (32.1%) in 2008, 20 (31.7%) in 2009, 19 (28.0%) in 2012 and eight (24.2%) in 2013. The numbers of patients without pneumonic infiltration were 38, 43, 31 and 25, respectively.

Blood bacterial culture was obtained in 64 (98.5%) of the 65 patients with pneumonic infiltration and in 129 (94.2%) of the 137 patients without pneumonic infiltration. The percentages of blood cultures obtained for the three age groups were 93.0% (1–11 months), 97.9% (12–23 months) and 93.9% (24–36 months). The percentages for the four study years were 96.4% (2008), 96.8% (2009), 98.0% (2012) and 87.9% (2013).

Otitis media was diagnosed in 14 (21.5%) of the 65 patients with pneumonic infiltration and in 32 (23.4%) of the 137 patients without pneumonic infiltration. In the three age groups, otitis media was diagnosed in 24.6% (1–11 months), 20.8% (12–23 months) and 24.5% (24–36 months), and in the four-year groups in 25.0% (2008), 22.2% (2009), 26.0% (2012) and 15.2% (2013).

The vaccinations with a 10-valent pneumococcal vaccine were started in September 2010, without any catch-up vaccinations. Since then, the primary vaccinations have been performed at three and five months of age. The coverage of pneumococcal vaccinations has been high, at >95%, among Finnish infants (National Institute of Health and Welfare, Helsinki, Finland).

Statistics

SPSS statistics for Windows version 21.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) was used in the data analysis. The

chi-squared test and Fisher's exact test were used in statistical analyses of the categorised variables, as appropriate, and the Mann–Whitney *U*-test was used in the statistical analyses of the continuous variables.

Tampere University Hospital is the only hospital that provides inpatient care for a population of about 90 000 children under the age of 16. For the calculation of incidences, the age-specific numbers of children in the population for each year were obtained from the Official Statistics of Finland (www.stat.fi). The incidences are presented as annual incidences for the years 2008, 2009, 2012 and 2013. They are also combined for the prevaccination period 2008–2009 and presented with their 95% confidence intervals (95% CI).

RESULTS

There were 65 patients in the group with pneumonic infiltration and 137 in the group without pneumonic infiltration on chest radiograph. The median ages were 21 months (pneumonic infiltration) and 13 months (no pneumonic infiltration), and 55.4% and 53.5% were males, respectively.

The presence of pneumonic infiltration had a significant association with age (Table 1). Infants, who were <12 months old were more likely to present without pneumonic infiltration and those who were >24 months old presented more often with pneumonic infiltration.

Blood leucocyte counts did not differ between the groups, on admission or during the subsequent days in hospital, based on the presence or absence of pneumonic infiltration (Table 2). If pneumonic infiltration was present, serum CRP was higher on admission, as well as during the subsequent days in hospital. Fever was more likely to have normalised before 48 hours in hospital in those with pneumonic infiltration than without. The median durations of treatment with intravenous antibiotics were 42 and 35 hours, respectively, and the median duration of hospital stay was two days in both groups (Table 2).

G-penicillin was the empiric intravenous antibiotic in 87.7% of cases with the presence of pneumonic infiltration and in 72.3% of cases where it was absent (Table 3). Antibiotic treatment, mostly with ampicillin, continued as an oral course in >90% of cases. Missing data meant that the entries were incomplete and a substantial part of these patients was discharged without oral antibiotics.

As seen in Table 4, the age-specific incidence of hospitalisation for blood culture-negative infection associated with fever and high blood leucocytes was 4.7/10 000/year (95% CI: 2.2–8.8) at one to 36 months of age in 2013, when pneumonic infiltration was present. The respective incidence in 2008–2009 was 11.3/10 000/year (95% CI: 8.1–15.3). The incidences, when pneumonic infiltration was not present, were 14.6/10 000/year (95% CI: 9.6–21.2) in 2013 and 24.0/10 000/year (95% CI: 19.2–29.7) in 2008–2009. The differences were not significant, as the 95% CIs overlapped, although only marginally (Table 4).

Table 1 Age distribution of children hospitalised for an infection associated with fever and high leucocytes, presented separately in relation to the presence or absence of an infiltration on chest radiograph and in relation to the surveillance periods of 2007–2008 and 2012–2013

Groups	Age 0–11 months	Age 12–23 months	Age 24–36 months	p value
Pneumonic infiltration present, years 2008–2009 n = 38	4 (10.3%)	23 (60.5%)	11 (28.2%)	0.009
Pneumonic infiltration absent, years 2008–2009 n = 81	29 (35.8%)	39 (48.1%)	13 (16.0%)	–
Pneumonic infiltration present, years 2012–2013 n = 27	6 (22.2%)	8 (29.6%)	13 (48.1%)	0.057
Pneumonic infiltration absent, years 2012–2013 n = 56	18 (32.1%)	26 (46.4%)	12 (21.4%)	–
All, pneumonic infiltration present n = 65	10 (15.2%)	31 (47.7%)	24 (36.4%)	0.003
All, pneumonic infiltration absent n = 137	47 (34.3)	65 (47.4%)	25 (18.2%)	–
All, years 2008–2009 n = 119	33 (27.7%)	62 (52.1%)	24 (20.2%)	0.192
All, years 2012–2013 n = 83	24 (28.9%)	34 (41.0%)	25 (30.1%)	–

The incidences were analysed separately for children aged one to 11, 12–23 and 24–35 months (Table 4). The incidence, when pneumonic infiltration was present, was significantly lower in 2013 (3.3/10 000/year, 95% CI: 0.6–10.8) than in 2008–2009 (19.9/10 000/year, 95% CI: 12.9–29.4) in the age group of 12–23 months. Again, other differences were not statistically significant (Table 4).

The separate data for the years 2008, 2009, 2012 and 2013 are given in Table S1. The incidence, when pneumonic infiltration was present, was significantly lower in 2013 than in 2008 in the age group of 12–23 months. Other differences were not statistically significant (Table S1).

We carried out supplementary analyses by excluding the patients with either pneumonic infiltration or otitis media and the incidences were 17.5/10 000/year (95% CI: 13.4–22.4) in 2008–2009 and 12.8/10 000/year (95% CI: 8.23–19.1) in 2013.

DISCUSSION

The main result of the present study was that the incidence of hospitalisation for blood culture-negative infection associated with fever and leucocytosis in children younger than

Table 2 Baseline and laboratory findings of children hospitalised for infection associated with fever and high leucocytes, presented in relation to the presence or absence of an infiltration on chest radiograph

Findings	Pneumonic infiltration present n = 65	Pneumonic infiltration absent n = 137	p value
	Median [IQR = 25%–75%] (range, %)	Median [IQR = 25%–75%] (range, %)	
Age, months	21 [13.0–27.5] (2.0–36.0)	13 [9–20] (1–36)	0.000
Sex, males/females	36/29 (55.4%)	73/64 (53.5%)	0.780
Blood leucocytes on admission, ×10E9/L	24.3 [20.9–30.6] (18.3–42.3)	23.4 [21.0–26.1] (17.5–42.4)	0.086
C-reactive protein on admission, mg/L	109.8 [50.2–162.0] (1.8–466.6)	70.0 [33.7–114.2] (1.0–202.2)	0.001
Blood leucocytes at 24–72 hours, ×10E9/L	16.6* [12.0–21.5] (3.7–38.9)	15.9* [11.6–19.5] (6.3–57.4)	0.560
C-reactive protein at 24–72 hours, mg/L	103.8 [66.6–161.8] (4.3–331.9)	61.5 ^c [39.1–93.5] (6.2–222.4)	0.000
Intravenous antibiotics, hours	42.0 [33.0–63.0] (9.0–117.0)	36.0 [24–58.5] (6–138)	0.142
Fever <37.5°C at 24–48 hours	55/61 (90.2%)	39/136 (28.7%)	0.004
Length of hospital stay, days	2 [2–3] (1–5)	2 [1–3] (1–14)	0.310

Missing data in one[#], eight^{*} and nine^c cases. Children with another infection focus than pneumonia, as well as children with positive blood culture, were not included.

Table 3 Antibiotics in children hospitalised for an infection associated with fever and high leucocytes, presented separately in relation to the presence or absence of an infiltration on chest radiograph

Antibiotic	Pneumonic infiltration present (n = 65)	Pneumonic infiltration absent (n = 137)
<i>Intravenous administration</i>		
G-penicillin	57 (87.7%)	99 (72.3%)
Cephalosporin	6 (9.1%)	26* (18.9%)
G-penicillin + macrolide	0 (0.0%)	0 (0%)
G-penicillin + ceftriaxone	2 (3.0%)	3 (2.2%)
Others	0 (0.0%)	9* (6.6%)
<i>Oral administration</i>		
Amoxicillin	55 (84.6%)	94 (68.6%)
Penicillin	1 (1.5%)	2 (1.5%)
Amoxicillin + clavulanic acid	3 (4.5%)	10 (7.3%)
Amoxicillin + macrolide	2 (3.0%)	2 (1.5%)
Cephalosporin	2 (3.0%)	14* (10.2%)
Macrolide alone	0 (0%)	0 (0%)
Missing	2 (3.0%)	15* (10.9%)

*Ampicillin + netilmicin in one, G-penicillin + netilmicin in one, G-penicillin + tobramycin in two and cefuroxime + tobramycin in five cases.

[#]Cefuroxime in 20 and ceftriaxone in six cases; ^ccephalexin in all 14 cases;

^{*}incomplete entries (those with no further antibiotics after discharge included).

Table 4 Incidence of hospitalisations for an infection associated with fever and high leucocytes in the pre-vaccination (years 2008–2009) and post-vaccination (year 2013) era, presented separately in relation to age and the presence or absence of an infiltration on chest radiograph

	Years 2008–2009 combined	Year 2013
<i>Pneumonic infiltration present</i>		
Age one to 36 months	38 cases	8 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	11.3 (8.1–15.3)	4.7 (2.2–8.8)
Age one to 11 months	4 cases	2 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	3.7 (1.2–9.0)	3.8 (0.6–12.7)
Age 12–23 months	23 cases	2 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	19.9 (12.9–29.4)	3.3 (0.6–10.8)
Age 24–36 months	11 cases	4 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	9.7 (5.1–16.8)	6.8 (2.2–16.5)
<i>Pneumonic infiltration absent</i>		
Age one to 36 months	81 cases	25 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	24.0 (19.2–29.7)	14.6 (9.6–21.2)
Age one to 11 months	29 cases	5 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	26.9 (18.7–38.1)	9.6 (3.5–21.2)
Age 12–23 months	39 cases	14 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	33.7 (24.3–45.7)	22.9 (13.1–37.6)
Age 24–36 months	13 cases	6 cases
Incidence/10 000 (95% CI)	11.4 (6.4–19.0)	10.2 (4.2–21.3)

The years 2007–2008 represent the era before and the year 2013 represents the era after starting of universal pneumococcal vaccinations.

36 months of age was lower in 2013, after the start of pneumococcal vaccinations in September 2010, than in 2008–2009, in the prevaccination era. If pneumonic infiltration was present, the incidence decreased to 40% of the prevaccination incidence. In the 12–23 months old age group, the incidence actually decreased to one-fifth, which was statistically significant. If pneumonic infiltration was not present, the incidence decreased about to half of the prevaccination incidence, but this was not statistically significant. Children with other infection focuses than pneumonic infiltration, which could explain fever and leucocytosis, as well as blood culture-positive cases, were

not included. Our previous study showed that blood culture-positive pneumococcal cases disappeared totally in vaccinated child cohorts in our area within two years of starting pneumococcal vaccinations (14).

Ten papers were included in a review on the effects of pneumococcal vaccination on the incidence of occult bacteraemia in children aged one to 36 months (9). Four papers compared the incidence of occult pneumococcal bacteraemia between the prevaccination and postvaccination eras (15–18)

and six papers reported postvaccination incidence figures without any comparisons (12,19–23). Most of the prevaccination incidences varied between 1.3% and 2.5%, reaching 6.7% in one study, and the postvaccination incidences ranged from 0.2% to 0.9%. The incidence of nonpneumococcal occult blood culture-positive bacteraemia in the postvaccination era varied between 0.1% and 0.4% (15–18). Only one study is available on occult pneumonia in the postvaccination era (21). Pneumonic infiltration was diagnosed in 13.3% of children aged one to 36 months admitted due to high fever and blood leucocytes $>20 \times 10^9/\text{L}$ without any clinical suspicion of pneumonia.

The blood culture-negative patients in the present study shared many clinical characteristics with cases of blood culture-positive pneumococcaemia, namely occult pneumococcal bacteraemia. We selected the patients based on high blood leucocytes. Although the limit of $>17.5 \times 10^9/\text{L}$ was lower than the $>20 \times 10^9/\text{L}$ limit used in most studies on occult bacteraemia (10–12,21), the median was much higher, at $>25 \times 10^9/\text{L}$, in our patients. In particular, blood neutrophils have been substantially elevated in pneumococcal bacteraemia (10–12,21). We did not measure neutrophils systemically, but blood leucocytes and serum CRP were actively monitored instead. The earlier results concerning CRP as a predictor of occult bacteraemia in children aged one to 36 months have been inconclusive (24,25). Serum procalcitonin, which we did not measure, seems to be equal to blood neutrophils in predicting occult bacteraemia in young feverish children who otherwise appear to be well (26,27).

The presence of otitis media was not taken into account in the primary analyses. High blood leucocytes are not associated with just superficial infections, such as otitis media. In a study on severe otitis media in 106 children under the age of six years, blood leucocytes were $>15 \times 10^9/\text{L}$ in 69% of cases and CRP was over 50 mg/L in 93% of cases if paracentesis was carried out and *S. pneumoniae* grew in the middle ear fluid (28). We did not perform paracentesis on any of our study children, and we do not know how much the presence of pneumococcal otitis media confounded our results. Therefore, we also calculated the incidence figures for hospitalisations due to fever and leucocytosis in the absence of infiltrates on chest radiographs or otitis media in otoscopy and the conclusions of the study did not change. The postvaccination incidence was lower than the prevaccination incidence, but the difference did not reach statistical significance.

The vast majority of patients were treated with intravenous penicillin, and in most cases, the response was excellent, as is the case in blood culture-positive pneumococcaemia (1,13). Nearly all patients recovered within 48 hours of starting of intravenous penicillin and the duration of both intravenous antibiotics and hospitalisation were less than two days, as also seen in noncomplicated bacterial pneumonia (29). Thus, wide-spectrum antibiotics are seldom needed if there are no findings suggesting some other bacteria than *S. pneumoniae*.

Certain viral infections, such as those caused by adenoviruses, are able to induce leucocytosis and elevations of host response markers such as serum CRP (30). However, the clinical course of viral infections is different from the cases in the present study. Fever and other symptoms both start and improve gradually.

The results of the present study must be interpreted with caution. The study was a retrospective review of hospital charts, even though it covered a long surveillance period of two years before and two years after the start of universal pneumococcal vaccinations. As our hospital is the only one that provides inpatient care for children in our district, we were able to calculate population-based incidence figures. Although chest radiographs and blood bacterial cultures were taken on clinical grounds, the figures were very high, at 94.6% and 95.5%, respectively.

CONCLUSION

Our retrospective study provides evidence on the effectiveness of pneumococcal vaccinations in preventing hospitalisation for blood culture-negative infections. On the other hand, our results remind us that, even in the era of pneumococcal vaccinations, there are still young children with fever and leucocytosis without focal findings. These children need careful clinical examination, supplemented with laboratory tests, blood cultures and chest radiography, and treatment with antibiotics, preferably intravenously.

References

1. Joffe MD, Alpern ER. Occult pneumococcal bacteremia: a review. *Pediatr Emerg Care* 2010; 26: 448–54.
2. Gomez B, Hernandez-Bou S, Garcia-Garcia JJ, Mintegi S. Bacteremia in previously healthy children in emergency departments: clinical and microbiological characteristics and outcome. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2015; 34: 453–60.
3. Heiskanen-Kosma T, Korppi M, Jokinen C, Kurki S, Heiskanen L, Juvonen H, et al. Etiology of childhood pneumonia: serologic results of a prospective, population-based study. *Pediatr Infect Dis J* 1998; 17: 986–91.
4. Juvén T, Mertsola J, Waris M, Leinonen M, Meurman O, Roivainen M, et al. Etiology of community-acquired pneumonia in 254 hospitalised children. *Pediatr Infect Dis J* 2000; 19: 293–8.
5. Bachur R, Perry H, Harper MB. Occult pneumonias: empiric chest radiographs in febrile children with leukocytosis. *Ann Emerg Med* 1999; 33: 166–73.
6. Murphy CG, van de Pol AC, Harper MB, Bachur RG. Clinical predictors of occult pneumonia in the febrile child. *Acad Emerg Med* 2007; 14: 243–9.
7. Mahajan P, Stanely R. Fever in the toddler-aged child: old concerns replaced with new ones. *Pediatr Emerg Med* 2008; 9: 221–7.
8. Kiekara O, Korppi M, Tanska S, Soimakallio S. Radiological diagnosis of pneumonia in children. *Ann Med* 1996; 28: 69–72.
9. Bressan S, Berlese P, Mion T, Masiero S, Cavallaro A, Da Dalt L. Bacteremia in feverish children presenting to the emergency department: a retrospective study and literature review. *Acta Paediatr* 2012; 101: 271–7.

10. Kuppermann N, Fleisher GR, Jaffe DM. Predictors of occult pneumococcal bacteremia in young febrile children. *Ann Emerg Med* 1998; 31: 679–87.
11. Lee GM, Harper MB. Risk of bacteremia for febrile young children in the post-Haemophilus influenzae type b era. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1998; 152: 624–8.
12. Stoll ML, Rubin LG. Incidence of occult bacteremia among highly febrile young children in the era of the pneumococcal conjugate vaccine: a study from a Children's Hospital Emergency Department and Urgent Care Center. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2004; 158: 671–5.
13. Karppa H, Vuento R, Toropainen M, Kajjalainen T, Siira L, Korppi M. Pneumococemia in children – a retrospective study before universal pneumococcal vaccinations. *Acta Paediatr* 2013; 102: 514–9.
14. Korppi M, Karppa H, Vuento R. Universal pneumococcal vaccination of <2-year-olds decreased pneumococcal bacteremia and antibiotic resistance in <5-year-olds. *Acta Paediatr* 2013; 102: e239–40.
15. Sard B, Bailey MC, Vinci R. An analysis of pediatric blood cultures in the postpneumococcal conjugate vaccine era in a community hospital emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2006; 22: 295–300.
16. Carstairs KL, Tanen DA, Johnson AS, Kailes SB, Riffenburgh RH. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department before and after the introduction of the heptavalent pneumococcal vaccine. *Ann Emerg Med* 2007; 49: 772–7.
17. Benito-Fernández J, Raso SM, Pocheville-Gurutzeta I, SánchezEtxaniz J, Azcunaga-Santibañez B, Capapé-Zache S. Pneumococcal bacteremia among infants with fever without known source before and after introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis* 2007; 26: 667–71.
18. Waddle E, Jhaveri R. Outcomes of febrile children without localising signs after pneumococcal conjugate vaccine. *Arch Dis Child* 2009; 94: 144–7.
19. Wilkinson M, Bulloch B, Smith M. Prevalence of occult bacteremia in children aged 3 to 36 months presenting to the emergency department with fever in the postpneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 220–5.
20. Rudinsky SL, Carstairs KL, Reardon JM, Simon LV, Riffenburgh RH, Tanen DA. Serious bacterial infections in febrile infants in the post-pneumococcal conjugate vaccine era. *Acad Emerg Med* 2009; 16: 585–90.
21. Mintegi S, Benito J, Sanchez J, Azkunaga B, Iturralde I, Garcia S. Predictors of occult bacteremia in young febrile children in the era of heptavalent pneumococcal conjugated vaccine. *Eur J Emerg Med* 2009; 16: 199–205.
22. Benito-Fernández J, Mintegi S, Pocheville-Gurutzeta I, Sánchez Etxaniz J, Gómez Cortés B, et al. Pneumococcal bacteremia in febrile infants presenting to the emergency department 8 years after the introduction of pneumococcal conjugate vaccine in the Basque Country of Spain. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 1142–4.
23. Gómez B, Mintegi S, Benito J, Egireun A, Garcia D, Astobiza E. Blood culture and bacteremia predictors in infants less than three months of age with fever without source. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29: 43–7.
24. Pulliam PN, Attia MW, Cronan KM. C-reactive protein in febrile children 1 to 36 months of age with clinically undetectable serious bacterial infection. *Pediatrics* 2001; 108: 1275–9.
25. Isaacman DJ, Burke BL. Utility of the serum C-reactive protein for detection of occult bacterial infection in children. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2002; 156: 905–9.
26. Gomez B, Bressan S, Mintegi S, Da Dalt L, Blazquez D, Olaciregui I, et al. Diagnostic value of procalcitonin in well-appearing young febrile infants. *Pediatrics* 2012; 130: 815–22.
27. Mahajan P, Grzybowski M, Chen X, Kannikeswaran N, Stanley R, Singal B, et al. Procalcitonin as a marker of serious bacterial infections in febrile children younger than 3 years old. *Acad Emerg Med* 2014; 21: 171–9.
28. Ovnat Tamir S, Roth Y, Goldfarb A, Grotto I, Marom T. Severity of pneumococcal versus non-pneumococcal acute otitis media in children. *Clin Otolaryngol* 2015; 40: 370–7.
29. Lahti E, Peltola V, Virkki R, Alanen M, Ruuskanen O. Development of parapneumonic empyema in children. *Acta Paediatr* 2007; 96: 1686–92.
30. Tabain I, Ljubic-Sternak S, Cepin-Bogović J, Markovinović L, Knezović I, Mlinarić-Galinović G. Adenovirus respiratory infections in hospitalised children: clinical findings in relation to species and serotypes. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31: 680–4.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1 Incidence of hospitalisations for an infection associated with fever and high leukocytes, presented separately in relation to the presence or absence of an infiltration on chest radiograph.